Ueber

Chloralharnstoff und seine Wirkung auf den thierischen Organismus.

INAUGURAL-DISSERTATION,

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

VORGELEGT DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

UND ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN

am 10. August 1872

VON

Alexander Langgaard

aus Hamburg.

OPPONENTEN:

E. Laegner, Dr. med.
O. Boer, Cand. med.
P. Berner, Cand. med.

BERLIN.

BUCHDRUCKEREI VON GUSTAV LANGE (OTTO LANGE).
Friedrichs-Strasse 103.

Herrn Alexander Kleinwort

in London,

seinem geliebten Onkel,

in dankbarer Anerkennung gewidmet

vom

Verfasser.

In Folgendem theile ich die Ergebnisse einer Untersuchung mit, welche ich auf Veranlassung des Herrn Prof. Liebreich über die Wirkung des Chloralharnstoffs auf den thierischen Organismus unternahm.

Chemie des Chloralharnstoffs.

Der Chloralharnstoff wurde von Jacobsen zuerst dargestellt und in seinen Eigenschaften näher beschrieben[1]).

Setzt man zu einer wässrigen Lösung von Chloralhydrat eine wässrige Lösung von Harnstoff im Ueberschuss hinzu, so erhält man bei mässiger Concentration der angewandten Lösungen nach ein oder zwei Tagen wohlausgebildete, harte Krystalle, welche dem rhombischen System angehören. Waren die Lösungen sehr verdünnt, so wird der Beginn der Krystallisation auf mehrere Tage, ja Wochen hinausgeschoben. Anstatt der so erhaltenen Krystalle bekommt man dieselbe Verbindung als eine zusammenhängende weisse krystallinische Masse, wenn man statt einer Chloralhydratlösung Chloral in eine beinahe gesättigte Harnstofflösung einträgt. Durch Pressen und Umkrystallisiren aus heissem Wasser wird leicht der überschüssige Harnstoff entfernt.

Diese Verbindung ist in Wasser und Alkohol in

---

[1]) Jacobsen. Ueber einige Verbindungen des Chlorals mit Alkoholen und mit Amiden. Annalen der Chem. und Pharm. Bd. CLVII Heft II. 1871.

der Kälte ziemlich schwer löslich, leicht löslich dagegen in der Hitze. Bei 150° schmilzt dieselbe unter Zersetzung, wobei Chloral entweicht und Cyanürsäure zurückbleibt. Die wässrige Lösung wird gleichfalls bei 140° zerlegt unter Bildung von ameisensaurem Ammoniak und Chloroform.

Nach Jacobsen kommt dieser Verbindung die Formel:

$$C_2HCl_3O,\ CO H_4N_2$$

zu. War die angewandte Harnstofflösung sehr concentrirt, so entsteht neben dieser, in Wasser löslichen Verbindung in geringen Mengen eine zweite, die sich in kleineren perlmutterglänzenden Schüppchen abscheidet.

In grosser Menge erhielt man denselben Körper, wenn man im Ueberschuss Chloral zu einer gesättigten Harnstofflösung bringt oder wenn man Harnstoff in Substanz mit Chloral auf 100° erhitzt.

Diese Verbindung ist vollkommen unlöslich in kaltem und fast unlöslich in siedendem Wasser, leicht löslich dagegen in Alkohol und Aether, aus welchen Lösungen sie beim Verdunsten in kleinen sechsseitigen Tafeln oder in grösseren Nadeln herauskrystallisirt.

Die Formel für diese Verbindung ist:

$$2(C_2HCl_3O).\ CO H_4N_2.$$

Von Alkalien werden beide Verbindungen in der Wärme leicht zerlegt. Die Zersetzungsproducte sind Chloroform, ameisensaures Alkali, Ammoniak und kohlensaures Alkali.

Diesen von Jacobsen mitgetheilten Thatsachen habe ich noch Folgendes hinzuzufügen:

Die zweite unlösliche Verbindung wird auch erhal-

ten, wenn man gepulverten Harnstoff unter Umrühren ohne auf 100° zu erhitzen, in Chloral einträgt. Unter heftigem Erwärmen schäumt das Gemenge auf und erstarrt gleich darauf zu einer festen Masse. Die Zerlegung durch Alkalien geht in der Kälte langsamer vor sich als beim Chloralhydrat. Dies gilt besonders von der unlöslichen Verbindung.

Setzt man zu einer Suspension des unlöslichen Chloralharnstoffs im Wasser bei Zimmertemperatur einige Tropfen Natronlauge, so erfolgt eine Lösung, wobei nur sehr geringe Mengen Chloroform gebildet werden. Wird diese Lösung angesäuert, so bildet sich ein weisser, pulveriger Niederschlag, zu dessen genauerer Untersuchung mir die Zeit mangelte, von dem es indess sehr wahrscheinlich ist, das derselbe unzersetzter Chloralharnstoff ist. Dieser Niederschlag erfolgt noch auf Zusatz von Salzsäure, wenn die alkalische Lösung stundenlang bei Zimmertemperatur gestanden hat.

Ammoniak als Zersetzungsproduct der in Wasser unlöslichen Verbindung konnte ich mit Hülfe des Wessler'schen Reagens erst nachweisen, wenn auf 90° erwärmt wurde.

Versuche an Thieren.

Wenn man das chemische Verhalten des Chloralharnstoffs den Alkalien gegenüber berücksichtigt, so sind vom theoretischen Standpunkte verschiedene Möglichkeiten der Wirkungsweise in Betracht zu ziehen.

Es wäre einmal denkbar, dass wegen der schweren Zerlegbarkeit des Chloralharnstoffs derselbe unverän-

dert den Organismus passirte und als chemisches Molekül zur Wirkung gelangte. Eine zweite Möglichkeit wäre, dass das Alkali des Blutes und die im Organismus wirkende Oxydation genügten, den eingeführten Chloralharnstoff zu zerlegen. Ist dies der Fall, dann könnte einerseits das gebildete Chloroform zur Wirkung gelangen, ohne durch die geringen Mengen eingeführten Harnstoffs oder dessen Zersetzungsproducte beeinträchtigt zu werden, andererseits wäre auch zu berücksichtigen, ob nicht etwa durch die Spaltungsproducte des Harnstoffs die Wirkung des Chloroforms modificirt werde. Als letzte Möglichkeit endlich wäre in Betracht zu ziehen, ob nicht bei der zwar langsamen aber doch vor sich gehenden Spaltung der Chloralharnstoff als solcher in Conflict geräthe mit seinen Componenten.

Um die Wirkung des Chloralharnstoffs zu erforschen, gab ich zuerst Kaninchen kleine Dosen der löslichen Form in Wasser.

Die für Puls- und Respirationsfrequenz angegebenen Zahlen beziehen sicch auf ¼ Minute.

I. Experiment.

Einem mittelgrossen Kaninchen werden um 12 Uhr 28 Min. 0,5 Grm Chloralharnstoff in Wasser gelöst, durch einen Katheter in den Magen gespritzt.

12 U. 32 M. Puls 74. Resp. ist sehr frequent und unregelmässig, deshalb nicht zu zählen.

12 U. 32 M. Puls 76.

12 - 38 - - 76.

12 - 40 - - 74.

12 U. 45 M. Puls 75. Das Thier sitzt mit weit vorgestrecktem Kopf, aufgerichteten Ohren, sehr frequenter Respiration.
12 U. 50 M. Puls 74.
1 - 10 - - 77.
1 - 15 - Das Thier erhält noch 0,5 Grm. in den Magen gespritzt.
1 U. 20 M. Puls 79. Resp. 26. Ohren sind aufgerichtet. Respiration oft tiefer geworden. Die Vorderbeine gleiten nach vorn und seitlich. Der Thorax nähert sich mehr und mehr dem Tisch.
1 U. 23 M. Puls 78. Resp. 18.
1 - 26 - - 77. - 19. Ohren sind aufgerichtet. Vorderbeine weit gespreitzt.
1 U. 30 M. Resp. 23 ist stossweise. Der Kopf ist auf den Tisch gesunken.
1 U. 36 M. Puls 78. Resp. 22. Das Thier richtet plötzlich den Kopf auf.
1 U. 40 M. Puls 79. Resp. 23.
1 - 50 - - 76. - 26. Das Thier hat den Kopf auf die Seite sinken lassen. Es macht Kaubewegungen.
2 U. 6 M. Puls 75. Resp. 10.
2 - 25 - - 76. - 8.
2 - 35 - - 73. - 8. Bei Berührung der Cornea mittelst eines Stecknadelknopfes wird das Auge geschlossen.
2 U. 40 M. Das Thier wird in den Käfig gesetzt.

Am folgenden Tage ist das Kaninchen vollkommen mobil.

Neben der schwach angedeuteten hypnotischen Wir-

kung war (nach vorhergegangener Beschleunigung?) die Respirationsfrequenz in der zweiten Hälfte des Versuchs herabgesetzt. Weniger deutlich ausgesprochen war bei diesem Versuch eine Wirkung auf die Pulsfrequenz. Um diese genauer zn studiren wurden noch einige Versuche an Kaninchen mit nur wenig höheren Dosen gemacht.

II. Experiment.

Dasselbe Kaninchen vom vorigen Versuch wurde nach zwei Tagen wieder benutzt.

12 U. 45 M. Puls 61. Resp. nicht ordentlich zn zählen.
12 - 50 - - 55.
1 - 4 - - 69.
1 - 7 - - 64.
1 - 10 - - 65.
1 - 13 - - 65.
1 - 18 - - Das Thier erhält 0,75 Grm. Chloralharnstoff in Wasser gelöst in den Magen gespritzt.
1 U. 20 M. Puls 75.
1 - 23 - - 83. Resp. regelmässig und tief.
1 - 24 - - 82. - 13.
1 - 25 - - 84. - —
1 - 26 - - 83. - 11. Das Thier senkt den Kopf. Ohren sind nach hinten gelegt.
1 U. 29 M. Puls 81. Resp. 9.
1 - 30 - - 82. - 9. Das Thier stützt die Schnauze auf den Tisch.
1 U. 34 M. Puls 80 Resp. 8.
1 - 39 - - 83 - 8.
1 - 44 - - 82 - 8.

1 U. 46 M. Das Thier richtet den Kopf schwer auf.
1 - 48 - Puls 80 Resp. 7.
1 - 52 - - 77 - 7.
2 - 25 - - 79 - 6.
2 - 40 - - 80 - 6.
3 - 40 - - 75 - 6.
3 - 5 - - 74 - 6.
3 - 15 - - 72 - 6.
3 - 35 - - 70 - 7.

Das Thier hatte während der letzten Zeit schläfrig dagesessen, in den Käfig gesetzt frisst es den vorgeworfenen Hafer.

Eine Dose von 0,75 Grm. Chloralharnstoff hatte also bei diesem Thiere eine Pulsbeschleunigung bewirkt, welche ihr Maximum 7 Minuten nach der Eingabe erreicht, um von da wieder gleichmässig zu sinken. Acht Minuten nach der Injection konnten die ersten Zeichen einer beginnenden Hypnose, die im ferneren Verlaufe auch in diesem Versuche nicht sehr ausgeprägt war, beobachtet werden. Die Respirationsfrequenz war wie in Versuch I herabgesetzt.

Als Bestätigung lasse ich einen zweiten Versuch folgen.

III. Experiment.

Es wird dasselbe Thier benutzt, welches schon zu den beiden vorigen Versuchen gedient hatte.

10 U. 40 M. Puls 64.
10 - 42 - - 65.
10 - 43 - - 64.
10 - 44 - - 63.
10 - 45 - - 65.

10 U. 47 M. Das Kaninchen erhält 0,75 Gm. Chloralharnstoff in den Magen gespritzt.
10 U. 50 M. Puls 75.
10 - 52 - - 78.
10 - 55 - - 81.
10 - 58 - - 80.
11 - — - - 80.
11 - 3 - - 81. Resp. 13. Das Thier zeigt sich schläfrig, doch hält es den Kopf noch hoch. Die Ohren sind nicht angelegt.
11 U. 6 M. Puls 78. Resp. 13.
11 - 11 - - 77. - 12.
11 - 17 - - 75. - 8.
11 - 25 - - 76. - 7.
11 - 30 - - 74. - 8.

Da hauptsächlich die beschleunigende Einwirkung auf die Pulsfrequenz festgestellt werden sollte, so wurde die Beobachtung nicht weiter fortgesetzt.

Die mitgetheilten Zahlen zeigen das auch in Experiment II. beobachtete Steigen der Pulsfrequenz, welche ein Maximum erreicht und dann wieder sinkt.

IV. Experiment.

Ein weisses, ziemlich grosses Kaninchen hat 63, 64, 63, 63 Pulsschläge und 28 flache Respirationen.
8 U. 27 M. Das Thier erhält subcutan 0,5 Gm. Chloralharnstoff in 5 Aq. dest. gelöst injicirt.
8 U. 28 M. Puls 66. Resp. 33 flach und unregelmässig.
8 - 30 - - 69.
8 - 31 - - 68.
8 - 33 - - 66.
8 - 35 - - 73.

8 U. 36 M. Puls 75. Resp. 35 sehr flach und unregelmässig.
8 U. 38 M. Puls 74. Berührung der Cornea bewirkt Schluss des Auges.
8 U. 40 M. Puls 75.
8 - 42 - Subcutane Injection von 0,5 Grm. Chloralharnstoff in 5 Aq. dest. gelöst.
8 U. 44 M. Puls 76.
8 - 46 - - 76.
8 - 49 - - 80.
8 - 51 - - 79.
8 - 53 - - 80.
8 - 55 - - 82. Resp. 28.
8 - 57 - Bei Berührung der Cornea Reaction.
9 - — - Puls 78.
9 - 2 - - 75.
9 - 5 - - 76.
9 - 10 - - 75.
9 - 15 - Resp. 25.
9 - 20 - Puls 77.
9 - 26 - - 74.
9 - 30 - - 73.
10 - — - - 68. Resp. 14 tief und ganz regelmässig.
10 U. 16 M. Puls 69. Beim Stich auf die Cornea Schluss des Auges.
10 U. 17 M. Resp. 11.
10 - 25 - Puls 67.
10 - 29 - Subcutane Injection von 0,5 Grm. Chloralharnstoff in Wasser.
10 U. 31 M. Puls 70.
10 - 34 - - 75.

10 U. 40 M. Puls 77.
10 44 - - 75. Auf Stich in die Cornea und Druck auf die Pfoten reagirt das Thier.
10 U. 49 M. Puls 75.
10 - 53 - - 74.
10 - 56 - - 75.
11 - 7 - - 73.
12 - 25 - - 73. Resp. 11. Das Thier, welches bis jetzt anf einem Brette aufgebunden war, wird losgemacht. Es liegt mit nach vorn und seitwärts gerutschten Vorderbeinen und gesenktem Kopf.

Nach einiger Zeit wird das Thier in den Käfig gesetzt. Am nächsten Morgen ist das Kaninchen mobil.

Durch dieses Experiment erhalten die in den vorigen Versuchen gewonnenen Thatsachen eine schöne Bestätigung. Es ist in der That interessant zu beobachten, wie nach jedesmaliger neuer Einspritzung eine Beschleunigung der im Sinken begriffenen Pulsfrequenz eintritt.

V. Experiment.

Ein mittelgrosses braunschwarzes Kaninchen wird zum Versuch verwendet, welches 55, 57, 57, 58, 56 Pulse hat. Die Respiration war nicht ordentlich zu zählen.

8 U. 9 M. Das Thier bekommt 0,5 Gm. Chloralharnstoff in Wasser gelöst in den Magen gespritzt.
8 U. 11 M. Puls 70. Resp. ist nicht zu zählen. Das Thier sucht fortwärend zu entlaufen.
8 U. 13 M. Puls 68.

8 U. 16 M. Puls 76.
8 - 20 - - 75.
8 - 25 - - 77. Das Thier wird ruhiger.
8 - 28 - Das Kaninchen sitzt ruhig.
8 - 29 - Es sitzt zusammengekauert mit aufgerichteten Ohren. Der Kopf sinkt etwas auf die rechte Seite und wird dann plötzlich erhoben. Respiration ist unregelmässig. Es werden mehrere tiefe Athemzüge gemacht, dann plötzlich einzelne schnelle äusserst flache.
8 U. 33 M. Resp. 15 regelmässig.
8 - 35 - Puls 79.
8 - 48 - - 80.
8 - 53 - - 81. Resp. 12 regelmässig.
9 - 3 - Das Kaninchen läuft auf dem Tisch umher.
9 - 5 - Das Thier sitzt ruhig mit erhobenen Ohren.
9 - 8 - Puls 82.
9 - 15 - Das Thier sitzt schläfrig da.
9 - 16 - Puls 78.
9 - 30 - Es werden noch 0,5 Grm. Chloralharnstoff in den Magen injicirt.
6 - 32 - Das Kaninchen sitzt zusammengekauert. Es lässt den Kopf sinken, um denselben schnell wieder zu erheben. Ohren sind zurückgelegt.
9 - 34 - Resp. 12.
9 - 35 - Puls 84.
9 - 37 - Das Thier, welches bis jetzt ruhig gesessen, macht Versuche auf dem Tisch umherzulaufen. Es taumelt und erst nach längerem Balanciren gelingt es ihm, sich aufrecht zu

erhalten. Dann sitzt es wieder zusammengekauert da.

9 U. 38 M. Der Kopf sinkt herab, die Schnauze berührt fast den Tisch, da wird der Kopf plötzlich erhoben. Bei einem Versuch, sich die Hinterpfoten zu lecken, fällt das Thier um. Es richtet sich wieder. Es werden trockene wohlgeformte Faeces entleert.

9 - 45 - Resp. 10.

9 - 46 - Puls 79.

9 - 47 - Das Thier läuft taumelnd auf dem Tisch umher und setzt sich dann zusammengekauert hin.

9 - 50 - Das Thier fällt auf die Seite; erst nach wiederholten Versuchen gelingt es ihm, sich aufzurichten.

10 U. 2 M. Puls 81. Resp. 9.

10 - 12 - - —. - 11.

10 - 20 - - 78. - 10.

10 - 23 - Neue Injection von 0,5 Grm. Chloralharnstoff.

10 - 30 - Das Thier liegt auf der Seite.

11 - 35 - Puls 68. Resp. 6. Berührung der Cornea bewirkt Schluss des Auges.

1 - 20 - Puls 60. Resp. 6.

1 - 30 - Injection von 1,0 Grm. Chloralharnstoff in den Magen.

1 - 40 - Puls 60. Resp. 7. Wird das Thier in die Pfoten gekniffen, so werden beide Beine angezogen. Cornea reagirt. Respiration ist unregelmässig.

1 - 45 - Puls 60. Resp. 4 sehr tief.

1 U. 53 M. Puls —. Resp. 7. Das Thier hat während der letzten Zeit fortwährend auf der Seite gelegen.

Am Nachmittage desselben Tages gegen 5 Uhr ist das Kaninchen gestorben.

Section am folgenden Tage. Magenschleimhant schwach geröthet. Leber sehr blutreich. Gehirn anämisch, von feuchtem Glanz. Herz: Der linke Ventrikel enthält fast kein Blut. Der linke Vorhof mässiges Coagulum. Rechter Vorhof und Ventrikel sind mit rothem Coagulum gefüllt. Lungen sind hyperämisch.

Die Blase enthält ungefähr 3 Unzen eines trüben Urines. Der Urin wurde in einen Kolben gethan und durch denselben mit Hülfe eines Gasometers ein von Salzsäuregas freier Luftstrom getrieben, welcher durch ein glühendes Porzellanrohr und schliesslich in eine Lösung von salpetersaurem Silberoxyd geleitet wurde. Der den Urin enthaltende Kolben wurde mässig erwärmt, Es trat in der Silberlösung nur eine schwache Trübung auf. Wurde dann der Urin mit Natronlauge versetzt, so erfolgte nach kurzer Zeit ein starker Niederschlag von Chlorsilber.

Es war also Chloralharnstoff unzerlegt durch den Urin ausgeschieden worden.

Auf den Sectionsbefund so wie auf das Resultat der Harnuntersuchung komme ich später zurück.

Fassen wir wiederum zuerst die Wirkung auf das Herz in's Auge, so bemerken wir eine Abweichung von dem vorigen Versuche. Während wir im Experiment IV nach drei Injectionen von Chloralharnstoff jedes Mal eine Pulsbeschleunigung beobachten konnten, gelang es uns bei dem letzten Versuche nur zwei Mal,

diese Steigerung in der Pulsfrequenz hervorzurufen. Nach der dritten Injection blieb diese aus.

Ich werde versuchen im weiteren Verlauf dieser Arbeit eine befriedigende Erklärung hierfür zu geben und möchte an dieser Stelle nur auf folgendes interessante Factum aufmerksam machen.

Bald nach der dritten Injection konnte das Thier sich nicht mehr in sitzender Stellung erhalten, sondern es fiel auf die Seite. Bisher begegneten wir unter den mitgetheilten Versuchen kein Mal einer so ausgesprochenen Hypnose. Zusammen mit dieser Erscheinung fällt die Thatsache, dass die Pulsbeschleunigung auf die dritte Injection und die vierte ausbleibt. Anaesthesie trat nicht ein.

Nach diesen Versuchen war festzustellen, wie sich der thierische Organismus grösseren einmaligen Dosen gegenüber verhält.

VI. Experiment.

Es wird ein mittelgrosses graues Kaninchen zum Versuch verwendet.

12 U. 31 M. Puls 67.
12 - 33 - - 65.
12 - 38 - Das Thier erhält 2 Grm. Chloralharnstoff in Aq. dest. gelöst in den Magen gespritzt.
12 - 40 - Puls 64.
12 - 45 - - 65.
12 - 50 - - 66.
12 - 55 - - 63.
12 - 56 - Das Thier hüpft auf dem Tisch umher.
12 - 58 - Das Kaninchen legt den Kopf über die Tischkante und verharrt einige Zeit in die-

ser Stellung. Die Respiration ist unregelmässig.

1 U. — M. Bei der inzwischen eingenommenen sitzenden Stellung werden die Hinterbeine nach Innen gezogen. Die Vorderbeine rutschen nach vorne und seitlich aus.

1 - 2 - Puls 65. Das Thier richtet sich wieder auf.

1 - 3 - Das Kaninchen taumelt hin und her und sitzt dann wieder ruhig mit gesenktem Kopf.

1 - 5 - Auf die Erde gesetzt läuft das Thier umher bald auf die eine bald auf die andere Seite fallend; stets richtet es sich wieder auf und bleibt schliesslich in zusammengekauerter Stellung sitzen.

1 - 20 - Das Thier sitzt jetzt ruhig mit gesenktem Kopfe.

1 - 23 Bei einem Versuche zu laufen fällt es, richtet sich dann wieder auf und bleibt mit angelegten Ohren und angezogenem Kopfe ruhig sitzen.

1 - 26 - Bei einer Bewegung taumelt das Thier und fällt auf die Seite. Berührung der Cornea bewirkt Schluss der Augen.

1 - 33 - Puls 68.

1 - 40 - Das Thier richtet sich wieder auf und bleibt ruhig sitzen. Es wird bald darauf in den Käfig gesetzt. Es frisst das vorgeworfene Futter. Am Nachmittage gegen 6 Uhr liegt das Thier in schlafendem Zustande.

Am folgenden Morgen wird das Kaninchen vollkommen munter angetroffen.

VII. Experiment.

Ein grosses weisses Kaninchen wird als Versuchsthier benutzt.

10 U. 17 M. Puls 66.
10 - 18 - - 67.
10 - 19 - - 67.
10 - 20 - - 66.
10 - 25 - Injection in den Magen von 2,0 Grm. Chloralharnstoff in Wasser gelöst.
10 - 26 - Puls 67.
10 - 28 - - 70.
10 - 29 - - 71. Respiration sehr schnell und flach.
10 - 30 - Puls 70.
10 - 31 - Das Thier läuft mit gespitzten Ohren auf dem Tische umher.
10 - 35 - Puls 65.
10 - 45 - - 67.
10 - 46 - - 66. Das Thier läuft umher.
10 - 50 - Es werden noch 2 Grm. Chloralharnstoff in den Magen gespritzt.
10 - 53 - Puls 61.
10 - 55 - Das Thier sitzt ruhig da. Die Respiration ist noch ziemlich frequent.
10 - 57 - Die Bewegungen des Thieres sind unsicher und sehr schwankend.
11 - 10 - Das Thier hat den Kopf auf die rechte Seite sinken lassen.
11 - 12 - Puls 66.
11 - 20 - - 59. Das Thier liegt auf dem Bauche mit auf dem Tisch gestützten Kopf und gespreizten Beinen.

11 U. 25 M. Resp. 11. Tief und regelmässig. Cornea ist nicht anaesthetisch.

12 - 30 - In den Schwanz gekniffen richtet sich das Thier plötzlich auf.

12 - 45 - Puls 60. Resp. 9.

2 - 20 - - 63. - 9. Das Thier liegt auf der Seite. Cornea ist nicht anaesthetisch. Auf Druck der Hinterpfoten erhebt es den Kopf, welcher matt wieder zurückfällt.

7 - Abends. Das Thier liegt ruhig athmend auf der Seite.

Am Morgen des nächsten Tages ist das Thier vollkommmen munter.

Vergleichen wir die beiden letzten Versuche, wo mit grossen Dosen experimentirt wurde, mit den früheren, so fällt vor allen Dingen auf, dass eine Pulsbeschleunigung wie nach der Gabe von kleineren Dosen nicht eintritt. Bemerkenswerth ist ferner die im Vergleich zum Chloralhydrat spät eintretende Einwirkung auf das Gehirn, die lange Dauer derselben und ihre Beschränkung auf das Gehirn, während das Rückenmark nicht afficirt wird.

Zum Schluss dieser Versuchsreihe theile ich noch ein Experiment mit, wo einem mittelgrossen Kaninchen 4 Grm. Chloralharnstoff auf ein Mal gegeben wurden.

VIII. Experiment.

Ein mittelgrosses graues Kaninchen hat eine Pulsfrequenz von 68.

10 U. 10 M. Es werden dem Thier 4 Grm. Chloralharnstoff in Wasser gelöst in den Magen gespritzt.

10 U. 15 M. Puls 69.
10 - 17 - - 68. Das Thier taumelt.
10 - 19 - - 67. Pupille ist weit.
10 - 21 - Resp. 15. Die vorher flache Respiration ist tiefer und langsamer geworden. Das Thier liegt auf der Seite.
10 - 24 M. Puls 67.
10 - 32 - - 68 Resp. 14.
10 - 41 - - 66. Cornea vollkommen anaesthetisch.
10 - 45 - Resp. 13.
10 - 47 - Puls 68.
10 - 50 - - 66. Resp. 13.
10 - 59 - - 61. Resp. 13.
11 - 8 - - 62. Vollkommene Erschlaffung der Muskulatur. In die Höhe gehoben folgt der Körper allein dem Gesetze der Schwere. Auf Stich in die Pfoten reagirt das Thier nicht.
12 - 30 M. Puls 50. Resp. 9.

Das Thier wird in den Käfig gesetzt, um Urin auffangen zu können.

Am Nachmittag um 5 Uhr wurde das Thier todt vorgefunden. Urin war nicht gelassen worden.

Section am folgenden Morgen ergab: Am Herzen beide Vorhöfe und Ventrikel mit Blut gefüllt. In der Blase ist nur wenig Urin enthalten. Derselbe wird mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abgehoben und zum grössten Theil abdestillirt. Der Rückstand wird in eine Flasche gethan, durch welche ein Luftstrom streicht, der nach Passirung eines glühenden Porzellanrohres in eine salpetersaure Silberoydlösung geleitet wird. Schon bei den ersten in der Silbervorlage aufsteigenden Bla-

sen wird dieselbe getrübt und nach wenigen Minuten ist ein beträchtlicher Niederschlag von Chlorsilber entstanden.

Dies Thier bot uns ein gänzlich anderes Bild dar, wie die beiden anderen. Während dort eine Wirkung auf das Rückenmark nicht constatirt werden konnte, haben wir hier eine vollkommen ausgesprochene Anaesthesie. Nehmen wir dazu das Fallen der Pulsfrequenz, nachdem dieselbe lange Zeit hindurch auf der normalen Höhe sich erhalten hatte und schliesslich den Sectionsbefund am Herzen, so haben wir das ausgesprochenste Bild einer Chloralhydratvergiftung in allen ihren Stadien. Zuerst tritt die Einwirkung auf das Gehirn ein, schnell wird das Rückenmark ergriffen und erst nach längerer Zeit erfolgt die Einwirkung auf das Herz.

Fassen wir die Resultate dieser Versuche kurz zusammen, so ergiebt sich Folgendes:

Nach kleinen Dosen von Chloralharnstoff steigt die Pulsfrequenz um ein Beträchtliches und sinkt nach erlangtem Maximum allmählich wieder. Die Hypnose ist nicht tief.

Bei grösseren Dosen erfolgt keine Pulsbeschleunigung, die ziemlich spät eintretende Hypnose ist von langer Dauer. Auf das Rückenmark dehnt sich die Wirkung nicht aus.

Bei einer sehr grossen Dose endlich sahen wir Hypnose, Anaesthesie und Herzlähmung in angegebener Reihenfolge eintreten.

Wir haben es hier also zu thun mit einem Körper, der in seiner Wirkungsweise auf den thierischen Organismus sich analog verhält dem von Herrn Steinauer

untersuchten Bromalhydrat und dem von Herrn Prof. Liebreich in neuerer Zeit erforschten Crotonchloralhydrat, insofern wir nämlich auch hier je nach der Grösse der angewandten Dosen eine verschiedene Wirkung ein und desselben Körpers beobachten.

Eine Erklärung speciell für die Wirkungsweise des Chloralharnstoffs zu geben, scheint mir nur möglich, wenn man sich der theoretischen Ausführungen Liebreichs erinnert, wonach 1) Körper ohne in ihre Componenten zerlegt zu werden zur Wirkung gelangen und den Körper passiren und 2) Körper im Organismus zerlegt werden und durch ihre Componenten wirken. Mit Hülfe dieser Annahme und mit Berücksichtigung des chemischen Verhaltens des Chloralharnstoffs ausserhalb des Organismus ist das Verständniss nicht schwierig.

Bei kleinen Dosen, sahen wir, trat eine Steigerung der Pulsfrequenz ein; nachher sank dieselbe wieder. Hier kommt zuerst der Chloralharnstoff als solcher zur Wirkung. Es erfolgt zwar eine Spaltung des Chloralharnstoffs, indess bei der langsamen Zerlegbarkeit desselben, sind die zuerst abgespaltenen Chloroformmengen nicht ausreichend die Aldehydwirkung des unzerlegten Chloralharnstoffs zu neutralisiren. In dem Maasse aber wie grössere Chloroformmengen vorhanden sind und die Quantität des im Blute circulirenden Chloralharnstoffs abnimmt, schwindet natürlich auch die beschleunigende Einwirkung auf das Herz und das gebildete Chloroform kann in seiner Wirkung auf das Gehirn zur Beobachtung gelangen.

Bei grösseren Dosen konnten wir eine Steigerung der Pulsfrequenz fast garnicht oder doch nur in sehr geringem Maasse wahrnehmen. Weshalb, muss man

sich fragen, ist in diesen Fällen die Aldehydwirkung nur schwach angedeutet, oder bleibt ganz aus? Ich glaube diese Frage dahin beantworten zu müssen, dass, obgleich der Chloralharnstoff langsam zerlegt wird, doch bei der grösseren Menge der vorhandenen Chloralharnstoffe, so viel Chloroform abgespalten wird, um die Aldehydwirkung zu neutralisiren und bald das Uebergewicht in der Wirkung zu erlangen.

Für diese Anschauung scheint mir namentlich der letzte Versuch VIII zu sprechen, wo wir nach einmaliger sehr grosser Dose das ungetrübte Bild einer Chloralhydratintoxication vor Augen hatten. Bei dieser Dosis konnte eben aus der grossen Menge des im Blut circulirenden Chloralharnstoff in jedem Zeittheilchen so viel Chloroform durch den Organismus abgespalten werden, dass es nicht nur wie in den Versuchen VI u. VII zur Hypnose, sondern auch zur Anaesthesie und Herzlähmung kam.

Eine weitere Bestätigung für die Richtigkeit dieser Anschauung scheint mir aus dem V. Versuch horvorzugehen.

Ich habe an der betreffenden Stelle schon darauf aufmerksam gemacht, dass nach der dritten und vierten Injection kleiner Dosen die Pulsbeschleunigung ausblieb und gleichzeitig die Hypnose bedeutend tiefer wurde. In diesem Fall war bereits so viel Chloroform gebildet, dass die Wirkung des neu eingeführten Chloralharnstoffs nicht als solche zur Beobachtung gelangen konnte.

Nachdem Steinauer in der schon oben genannten Arbeit über das Bromalhydrat gezeigt hat, dass das Stadium der Aldehydwirkung beim Bromalhydrat ver-

schwindend klein wird, sobald das Blut durch Einverleibung von kohlensaurem Natron eine grössere Alkalescenz erhalten hatte, musste ich mir die Frage vorlegen, ob nicht etwa ein Gleiches beim Chloralharnstoff eintritt.

Leider konte ich aus Mangel an Zeit nur einen darauf hinzielenden Versuch anstellen, dessen Resultat ich in Folgendem mittheile. Es sind natürlich noch weitere bestätigende Versuche nöthig.

IX. Experiment.

Ein mittelgrosses graues Kaninchen erhält um 10 Uhr Vormittags 2 Grm. kohlensaures Natron in Wasser gelöst in den Magen gespritzt.

10 U. 56 M. Puls 64.
10 - 57 - - 65.
10 - 58 - - 65.
11 - 1 - 0,5 Gm. Chloralharnstoff in Wasser gelöst werden dem Thiere subcutan injicirt.
11 - 3 - Puls 73.
11 - 5 - - 82.
11 - 7 - Resp. 13. Das Thier lässt den Kopf nach vorn hängen.
11 - 8 - Puls 75.
11 - 9 - - 76. Resp. 13.
11 - 10 - - 75.
11 - 11 - Das Thier lässt den Kopf auf die linke Seite fallen, die Vorderbeine rutschen nach vorn und seitlich.
11 - 13 - Puls 71.
11 - 14 - Das Thier wankt und taumelt.
11 - 15 - Puls 73.

11 U. 16 M. Das Thier liegt auf der Seite.
11 - 17 - Puls 73.
11 - 20 - Neue Injection von 1 Grm. kohlensauren Natrons in den Magen.
11 - 26 - Puls 69. Resp. 10. Cornea ist nicht anaesthetisch.
11 - 27 - Puls 65.
11 - 30 - - 67.
11 - 36 - - 67.
11 - 40 - Subcutane Injection von 0,5 Grm. Chloralharnstoff. Bei der Injection richtet sich das Thier auf und versucht zu laufen. Es taumelt uud fällt um.
11 - 43 - Puls 73.
11 - 45 - - 74. Das Thier liegt auf der Seite.
11 - 46 - - 73.
11 - 49 - - 75.
11 - 50 - Resp. 10.
11 - 51 - Puls 73.
11 - 55 - - 68. Resp. 9. Bei Berührung der Cornea wird das Auge geschlossen.
11 - 58 - Puls 65.
12 - — - - 57. Cornea reagirt noch.
12 - 2 - Resp. 8.
12 - 3 - Puls 59. Resp. 8.
12 - 7 - - 63. - 7.
12 - 10 - Injection von 1 Gm. Na_2Co_3 in den Magen.
12 - 23 - Subcutane Injection von 0,5 Grm. Chloralharnstoff.
1 - 45 - Das Thier liegt auf der Seite. Respiration tief. Subcutane Injection von 1,0 Gramm Chloralharnstoff in Wasser gelöst. Puls

unregelmässig, nicht ordentlich zu fühlen. Das Thier wird in den Käfig gelegt.

Am folgenden Tage Mittags liegt das Thier auf der Seite, wie es Tags vorher hingelegt war. Respiration sehr langsam. Herz nicht zu fühlen. Cornea reagirt nicht. Das Thier fühlt sich kalt an.

Abends 6 Uhr. Respiration ist noch langsamer, sonst stat. id.

Der Tod erfolgte zwischen 6 und 8 Uhr Abends.

Sectionsbefund am nächsten Tage ergab am Herzen beide Ventrikel und Vorhöfe mit Blut gefüllt.

Die Blase enthält wenig Urin, welcher mit negativem Resultat auf dieselbe Weise wie in früheren Versuchen auf Chloroform und Chloralharnstoff untersucht wurde.

Die Pulsbeschleunigung trat also auch hier ein und zwar auch nach der zweiten Injection. Vergleichen wir nun das Resultat dieses Versuches mit dem aus Experiment V erhaltenen, wo ebenfalls nach wiederholten kleinen Dosen der Tod erfolgte, so ist besonders bemerkenswerth der verschiedene Sectionsbefund.

In dem letzten Versuch zeigt uns das Herz den Zustand der Lähmung, wie man ihn nach Chloroformtod findet und wie wir ihn antrafen, als einem Kaninchen (Experiment VIII) eine sehr grosse Dose beigebracht war, während im andern Falle (Experiment V) der linke Ventrikel contrahirt war und kein Blut enthielt.

Auf das erste Stadium blieb also das kohlensaure Natron ohne Erfolg; es konnte Chloralharnstoff neben dem gebildeten Chloroform zur Wirkung gelangen. Im weiteren Verlaufe dagegen machte sich das Vorhandensein grösserer Mengen Alkalis geltend.

Ich möchte hier noch hinweisen auf die Resultate, welche uns die Harnuntersuchungen in den Versuchen V, VIII und IX lieferten und auf die jedesmaligen Herzbefunde.

Wenn auch die Anzahl der Versuche zu gering ist, um ihnen eine grosse Bedeutung für die Erklärung, in welcher Weise die Zerlegung vor sich geht, zuschreiben zu können, so ist das Ergebniss in allen dreien doch derartig, dass eine flüchtige Betrachtung am Platze erscheint. Genaueres behalte ich mir vor, bis ich über eine grössere Anzahl von Harnuntersuchungen verfügen kann.

Experiment V zeigt uns neben dem contrahirten linken Ventrikel, dass Chloralharnstoff in grösseren Mengen unzerlegt den Organismus passirt hat und durch den Urin ausgeschieden wurde. Im Urin, welcher bei Versuch VIII ausgeschieden wurde, war reichlich Chloroform enthalten. Ob gleichzeitig neben diesem Chloralharnstoff vorhanden war, konnte ich nicht entscheiden. Das Herz wurde in diesem Fall im Zustande der Lähmung angetroffen.

Der letzte Versuch endlich, wo kolensaures Natron neben dem Chloralharnstoff gegeben wurde, liess im Urin weder Chloroform noch Chloralharnstoff erkennen. Es scheint, wie beim Chloralhydrat die Oxydation bis zu den Chloriden statt gefunden zu haben. Auch hier war der Tod durch Herzlähmung erfolgt.

Auffallend ist jedenfalls einerseits das Auftreten reichlicher Mengen unzerlegten Chloralharnstoffs im Urin bei nicht gelähmten Herzen, andererseits die vorwiegende Menge Chloroform und das gänzliche Fehlen beider Körper im Urin, wo die Section Herzlähmung constatirte.

Es bleibt mir jetzt noch übrig, einige Versuche mitzutheilen, welche ich anstellte mit der zweiten Verbindung von Chloral und Harnstoff, die in Wasser unlöslich ist und die Formel hat:

$$2(C_2HCl_3O).\ CON_2H_4.$$

Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass Gaben von 1 und 2 Grm. in Wasser fein zertheilt in den Magen gespritzt, gar keine Wirkung hervorriefen, wendete ich eine Lösung dieses Körpers in Natronlauge an. Um möglichst jede ätzende Wirkung auszuschliessen, wurde die in Wasser zertheilte Substanz mit einigen Tropfen Natronlauge gelöst. Damit jedes zur Lösung überschüssige Natron neutralisirt werde, wurde Salzsäure hinzugefügt, bis eben ein Niederschlag sich zu bilden begann, welcher durch einen Tropfen einer verdünnten Natronlauge wieder in Lösung gebracht werden konnte: hierauf wurde das Ganze noch mit Wasser verdünnt.

X. Experiment.

Ein grosses weisses Kaninchen erhält um 1 Uhr 42 M. 1 Grm. Chloralharnstoff, welches auf die angegebene Weise in Natronlauge gelöst war.

1 U. 46 M. Puls 63, Resp. sehr frequent.
1 - 48 - - 70. Das Thier sitzt mit vorgestrecktem Kopf und hochaufgerichteten Ohren.
1 U. 49 M. Puls 73.
1 - 50 - - 72.
1 - 52 - - 62 (?).
1 - 54 - - 63.
1 - 57 - - 65.
2 - — - Das Thier läuft auf dem Tisch umher.

2 U. 14 M. Es werden Faeces entleert.
2 - 20 - Es entleert Faeces.
2 - 24 - Es entleert Faeces, dem etwas Schleim beigemengt ist.
2 U. 25 M. Das Thier ist sehr unruhig.
2 - 32 - Puls 67.
2 - 35 - Das Thier zuckt bei dem geringsten Geräusch zusammen.
3 - 25 - Die Ohren sind an den Kopf gelegt. Der Kopf selbst ist herabgesunken auf den Tisch.

Am nächsten Tage ist das Thier vollkommen munter.

Dieser Versuch zeigt uns ein sehr langes Stadium der Erregung, das Thier zeigt sich ungeheuer unruhig und erst spät macht sich eine sedative Wirkung bemerkbar.

XI. Experiment.

Einem grossen grauen Kaninchen, welches einen Puls von 52, 53, 52 hat, werden 2 Gm. Chloralharnstoff in Natronlauge gelöst um 12 Uhr 34 M. in den Magen gespritzt.

12 U. 36 M. Puls 66. Das Kaninchen sitzt ruhig da.
12 - 38 - - 73. Respiration sehr frequent.
12 - 40 - - 77.
12 - 43 - - 82.
12 - 45 - - 81. Das Thier athmet sehr frequent.
12 - 49 - - 82. Das Thier hat die Vorderpfoten ausgestreckt. Thorax und Bauch nähern sich dem Tisch.
12 - 50 - Auf die Erde gesetzt, sitzt das Thier mit aufgerichteten Ohren da.

12 U. 53 M. Puls 70.
12 - 58 - - 77. Resp. 37.
1 - 3 - - 76. - 32.
1 - 6 - - 76. - 28. Das Thier macht den Eindruck grosser Müdigkeit.
1 - 11 - Der Kopf wird gestützt.
1 - 15 - Puls 67. Resp. 22.
1 - 43 - - 65. - 15.
3 - 15 - - 73. - 12. Das Thier erscheint äusserst müde und matt. Es reagirt auf jeden Reiz.

Es wird in den Käfig gesetzt.

Am folgenden Tage:

12 U. 30 M. Puls 53. Resp. 9. Das Thier sitzt somnolent mit gesenktem Kopfe da. Es hat das vorgeworfene Heu nicht gefressen.

8 Uhr Abends Puls 54. Resp. 16, sonst status id.

Am folgenden Morgen wird das Thier todt gefunden.

Section. Rechter Ventrikel und beide Vorhöfe sind mit rothem Coagulum gefüllt. Der linke Ventrikel enthält fast gar kein Blut.

Dieser Versuch giebt uns ein ähnliches Bild, wie jene, wo kleine Dosen der in Wasser löslichen Form gegeben wurden. Dieselbe Beschleunigung der Pulsfrequenz tritt ein und wenn diese zu sinken beginnt treten auch bald die ersten Zeichen einer beginnenden Hypnose auf. Diese ist sehr lang dauernd, aber nicht tief. Der Sectionsbefund ist der gleiche von Versuch V.

In dem Abschnitte, welcher die Darstellung und das chemische Verhalten des Chloralharnstoffs behandelt, hatte ich schon aufmerksam gemacht auf die ungeheuer langsam vor sich gehende Zerlegung grade der

unlöslichen Form durch Alkalien. Wir hatten gesehen, dass diese Verbindung Stunden lang mit Alkalien in Berührung sein konnte bei Zimmertemperatur, ohne dass eine vollkommene Spaltung stattgefunden hatte. Dies Verhalten liefert uns auch die Erklärung dafür, dass trotz des eingeführten Alkalis die Aldehydwirkung stark ausgesprochen, dass die Hypnose nicht sehr tief, aber über eine ungeheuer lange Zeit ausgedehnt wird, weil in jedem Zeittheilchen nur kleine Mengen Chloroforms gebildet werden können.

Das Resultat möchte ich kurz dahin zusammenzufassen:

Analog seinem Verhalten im Reagenzglase wird der Chloralharnstoff im Organismus nur langsam zerlegt.

In Folge dieser langsamen Zerlegung circulirt gleichzeitig Chloralharnstoff und dessen Zersetzungsproducte. Die Wirkung ist verschieden je nach der Grösse der angewandten Dosen und wird sish richten nach der Menge des differenten Componenten Chloroform und des unzerlegten Chloralharnstoffs. Ist nur wenig Chloroform abgespalten, so tritt die Aldehydwirkung des Chloralharnstoffes zu Tage, bei grösseren Mengen Chloroforms überwiegt dieses in seiner Wirkung.

Der Harnstoff oder seine Zersetzungsproducte rufen wegen der geringen Quantität keine Wirkung hervor.

Am Schluss dieser Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Liebreich, der während des grössten Theils meiner Studienzeit mir als täglicher Berather zur Seite stand, meinen tief gefühltesten Dank auszusprechen.

THESEN.

1) Die Wirkung des Chloralhydrats beruht auf der Wirkung des abgespaltenen Chloroforms.

2) Eine jede Heilmitteluntersuchung hat ihren Anfang in der Retorte zu nehmen.

3) Bei Tetanus und Trismus ist die Darreichung grosser Dosen von Chloralhydrat indicirt.

Verfasser, protestantischer Confession, wurde zu Hamburg am 25. September 1847 geboren. Im November 1860 kam er nach Berlin und wurde im Herbst des Jahres 1863 Schüler des Friedrich-Werderschen-Gymnasiums, welches er zu Michaelis 1868 mit dem Zeugnisse der Reife verliess. Am 20. October desselben Jahres wurde er in der medicinischen Facultät der Universität Berlin inscribirt, bestand am 30. Juli 1870 das Tentamen physicum und am 19. Juli 1872 das Examen rigorosum. Seine Lehrer während seiner Studienzeit waren die Herren: Bardeleben, Braun, Boll, du Bois-Reymond, Dove, Frerichs, Hartmann, Hirsch, Hofmann, v. Langenbeck, Liebreich, Martin, Meyer, Mitscherlich, Quincke, Reichert, Staude, Schweigger, Traube, Virchow, Wegener. Allen diesen Herren sagt Verfasser seinen aufrichtigsten Dank.